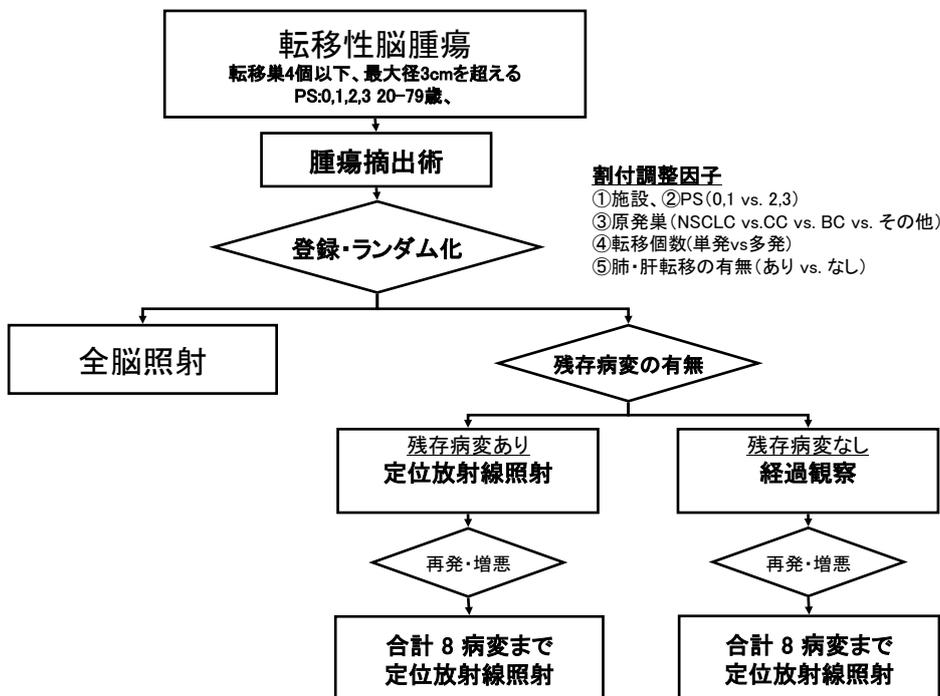


# JCOG0504 総括報告書

## JCOG0504:「転移性脳腫瘍に対する、腫瘍摘出術＋全脳照射と腫瘍摘出術＋Salvage Radiation Therapy とのランダム化比較試験 [Ope+WBRT vs. Ope+Salvage Radiation Therapy Phase III]」

[平成 28 年 6 月 24 日]

研究事務局: 佐藤慎哉・櫻田 香 (山形大学医学部 脳神経外科)  
研究代表者: 嘉山孝正 (山形大学医学部 先進がん医学講座)  
グループ事務局: 成田善孝 (国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科)  
グループ代表者: 西川 亮 (埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科)



### 0. 試験概要

#### 試験の目的:

頭蓋内の転移個数が4個以下で、最大病変の腫瘍径が3cmを超える転移巣が1つのみの転移性脳腫瘍を対象として、標準治療である腫瘍摘出術＋全脳照射に対して、腫瘍摘出術後に全脳照射を行わず、残存病変、および新病変に対して定位放射線照射の追加を行うことの有効性の比較(非劣性)を行う。

#### 対象:

- 術前のガドリニウム(Gd)造影MRIにて、転移巣が4個以下で、最大径の病変が3cmを超える病変に対して手術が行われ、かつその他の病変が3cm以下\*である転移性脳腫瘍患者。  
\*ただし、残存病変を含む脳転移巣が3cmを超えていても、残存腫瘍の肉眼的腫瘍体積(GTV)が10cc以下であれば適格
- 原発巣および転移巣の組織型が、非小細胞性肺癌、乳癌、大腸癌、腎癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、胃癌、食道癌のいずれかである。

- 登録時の年齢が、20 歳以上 79 歳以下で、腫瘍摘出術後 3 日以降、21 日以内である。
- 腫瘍摘出前の PS (ECOG) が 0、1、2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。
- 頭蓋内への放射線治療、開頭を伴う手術の既往がない。

#### 治療の概要:

##### [A 群: WBRT (whole brain radiotherapy) 全脳照射群]

腫瘍摘出術後 21 日以内に、残存病変の有無を問わず全脳照射 (37.5Gy/15fr/19 日以上 22 日以内) を行う。照射終了後、再発・増悪までは無治療で経過観察を行う。

##### [B 群: SRS (stereotactic radiosurgery) 定位放射線照射群]

腫瘍摘出術後 21 日以内に下記①または②のプロトコール治療を開始する。

- ① 登録時、残存病変がある場合
  - 残存病変に対して、SRS (γナイフ、リニアック、サイバーナイフ) を行う。
- ② 登録時残存病変が無い場合
  - 再発を認めるまで無治療で経過観察を行う。
- ③ 再発時
  - a) 「SRS が行われた病変数」と「再発した病変数」の合計が 8 個以下
    - i) 最大径が 3 cm 以下、もしくは 3 cm を超えるが GTV 10 cc 以下
      - SRS (γナイフ、リニアック、サイバーナイフのいずれか) を行う。
    - ii) 最大径が 3 cm を超えて GTV も 10 cc を超える、もしくは脳幹への進展・再発
      - プロトコール治療中止
  - b) 「SRS を行われた病変数」と「再発した病変数」の合計が 9 個以上
    - プロトコール治療中止

#### エンドポイント:

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 脳内無増悪生存期間、有害事象、PS (ECOG) 非悪化割合、MMSE 非悪化割合

予定登録数: 270 人、登録期間: 8 年間、追跡期間: 登録終了より 1 年

## 1. 背景と本試験の意義

がん患者の少なくとも約 10% に脳転移が生じると報告されており(1)、2015 年の我が国における悪性新生物の罹患数が約 90 万人であることから、少なくとも国内では毎年約 9 万人の患者に転移性脳腫瘍が生じていると考えられる。転移性脳腫瘍はがんによる死亡の主な原因の一つであると共に、脳の圧迫による神経障害が発生することより、がん患者の QOL を著しく低下させる原因の一つとなる。

転移性脳腫瘍の治療は、2002 年当時は手術と放射線治療が主な治療法であった。腫瘍径が 3 cm 以下の場合、より低侵襲で、効果が期待できる定位放射線照射 (SRS: stereotactic radiosurgery) が普及していたが、5 個以上の転移に対しては SRS のエビデンスが存在しないことや、臨床的に 5 個以上の多発病変を有する患者は予後が悪いと考えられており、全脳照射 (WBRT: whole brain radiotherapy) が行われることが多かった。3 cm を超える転移性脳腫瘍の場合、腫瘍および周囲の浮腫に伴う頭蓋内圧亢進や正常脳組織の圧迫による神経症状が発現するため、手術による腫瘍摘出術が行われる(2)。

手術の適応となる 3 cm 以上の転移性脳腫瘍に対して、2002 年当時は、腫瘍摘出術単独や、腫瘍摘出術 + WBRT または局所照射、腫瘍摘出後に再発したら SRS を行う、などの治療が各施設の方針に基づいて行われており、術後放射線治療についてのコンセンサスは存在しなかった。JCOG 脳腫瘍グループでは、これまでに行われた臨床試験から得られたエビデンスに基づき、転移性脳腫瘍に関して、腫瘍径が 3 cm 以下の場合には SRS、または腫瘍摘出術 + WBRT、腫瘍径が 3 cm を超える場合は、腫瘍摘出術 + WBRT を標準治療とするとのコンセ

ンサスを得た。

しかし、WBRT は白質脳症や脳萎縮とそれに伴う認知障害、放射線性壊死、正常圧水頭症、神経内分泌異常などの遅発性の有害事象が問題となり、WBRT をうけた患者の 10-20%が認知障害を合併すると報告されている(3, 4)。試験治療(SRS)は、標準治療(WBRT)に比べて、WBRT を行わないことから上記の毒性が少ないことや治療期間が短いといった臨床的有用性を期待できる。

そこで、本試験では、頭蓋内の転移個数が 4 個以下で、最大病変の腫瘍径が 3 cm を超える転移巣が 1 つのみの転移性脳腫瘍を対象として、標準治療である腫瘍摘出術+WBRT に対して、腫瘍摘出術後に WBRT を行わず、残存病変および新病変に対して salvage SRS を行うことの有効性の比較(非劣性)を行うこととなった。ただし、脳転移巣の数が 8 個を超えると、周囲脳組織の 50%以上に放射線障害のリスクが増加する 10 Gy に近い 8.7 Gy の被爆が起こることが報告されており、SRS による脳転移の治療個数は 8 個以下が適当と報告されていることから(5)、本試験の SRS を行う病変数は 8 個までとした。

本試験の結果、WBRT が不必要と判断されれば、WBRT による晩期毒性である認知機能障害などの有害事象が軽減し、治療期間が短縮することから、転移性脳腫瘍の患者の QOL が大きく改善することが期待される。また、SRS 群の非劣性が証明されなかったとしても、十分なエビデンスのないままに SRS が普及しつつある現状に対して、エビデンスに基づいた標準治療は WBRT を行うことであることを示すことが出来ると考えた。

## 2. 試験経過

本試験のプロトコルコンセプトは 2004 年 9 月 11 日に JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト委員会で承認され(PC409)、2005 年 11 月 4 日に JCOG0504 プロトコルが JCOG 臨床試験審査委員会で審査承認された。2006 年 2 月 15 日に 1 人目の患者が登録され、最後の 271 人目が登録されたのは、8.4 年後の 2014 年 5 月 27 日であった。最終登録からフォローアップ期間 1 年を経て、2015 年 6 月 15 日に追跡を終了した。最終解析レポートは 2015 年 12 月 16 日に発行され、試験開始から追跡終了まで 9 年 4 か月を要した。

当初はアンケート結果に基づき 3 年間での登録完遂を見込んでいたが、登録ペースが予想よりも下回っていたため第 1 回プロトコル改訂(2007 年 8 月 24 日発効)を行い、原発巣のがん種を非小細胞肺癌、乳癌、大腸癌に加え、その他のがん(腎癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、胃癌、食道癌)を追加し、「その他のがん」を割付調整因子に加えた。また適格規準(組み入れ規準)に「同一開頭であれば、複数病変に対して摘出術が行われていてもよい」を追加した。

第 2 回プロトコル改訂(2008 年 2 月 15 日発効)では、適格規準に腫瘍摘出後の条件に「残存病変を含む脳転移巣が 3 cm を超えていても、残存腫瘍の肉眼的腫瘍体積(GTV)が 10 cc 以下であれば適格とする」を追加した。術後に三日月状に造影される残存病変は、体積としては小さいものの 3 cm を超えているため、プロトコル治療中止として WBRT を行っていたが、改訂によりこの病変に対して SRS が可能となった。あわせて、照射の方法として「腫瘍が不整形の場合は、腫瘍体積(GTV)が 4 cc 以下の場合 24Gy、4 cc を超える場合は 18Gy とする。」ことを追記した。

第 3 回プロトコル改訂(2009 年 7 月 10 日発効)(登録開始後約 3 年半)では、登録期間を 3 年から 6 年に延長した。また適格規準を満たせば、登録施設外での摘出術を許容することとした。

第 4 回プロトコル改訂(2010 年 8 月 18 日発効)では、secondary endpoint に「脳内無増悪生存期間」を追加し、MMSE 非悪化割合の算出に関する記載を補完した。

第 5 回プロトコル改訂(2011 年 12 月 2 日発効)では、登録期間を 6 年から 8 年に延長した。

## 3. 登録状況

当初年間 100 人(月 8.3 人)の登録を見込んでいたが、月あたりの登録数は平均 2.7 人であった。登録ペースが遅く、そのため登録期間を 3 年から最終的に 8 年に延長した。試験開始時は 21 施設から登録が可能であったが、最終的には 32 施設から患者登録が行われた。また、定位放射線のみを実施する施設は試験開始時は 4 施設であったが、最終的には 11 施設まで増やして本試験を実施した。登録患者数は国立がん研究センター中央病

院が 48 人と多く、ついで東北大学・京都大学の 27 人、岩手医科大学 15 人の順だった。9 人以上の登録を行ったのは 11 施設(31%)で、これらの施設により全体の 71%(191 人)の登録が行われた。

違反登録と判断した患者が 1 人いた。事前に放射線治療医と相談し腫瘍が不整型で SRS が困難であることが予想されたが、担当医の割付調整因子について誤解があり、SRS 群に割り付けられたにもかかわらず、事前の検討通り WBRT による治療を行った。

#### 4. 背景因子

割付調整因子は①施設、②術前の神経症状を含めた PS(0,1 vs. 2,3)、③原発巣(非小細胞肺癌 vs. 大腸癌 vs. 乳癌 vs. その他)、④転移回数(単発 vs. 多発)、⑤肺・肝転移の有無(肺 and/or 肝転移あり vs. なし)で、年齢・組織型・転移回数・PS・遠隔転移の有無および部位・術後残存病変の有無など、両群のバランスはよく保たれていた(表 1)。WBRT 群・SRS 群の年齢中央値は 61 歳・63 歳で、原発巣は非小細胞肺癌 48.2%・47.0%(肺腺癌 34.3%・29.1%、肺扁平上皮癌 6.6%・10.4%)、乳癌 19.7%・19.4%、大腸癌 13.1%・14.2%、食道癌 5.8%・3.7%、胃癌 2.2%・6.0%、卵巣癌 5.8%・3.7%、子宮頸癌+体癌 2.2%・2.2%であった。単発脳転移例が 73.0%・73.9%と単発の転移例が多く、単発病変における全摘出割合は 84.0%(84/100)・80.8%(80/99)であった。術後に残存病変がない患者は WBRT 群・SRS 群で 61.3%・59.7%であった。

意識清明(JCS0)の患者は WBRT 群・SRS 群で 80.3%・76.9%、MMSE が正常な患者は 80.3%・83.6%、神経症状の異常の無い PS0 の患者は 55.5%・43.3%であった。

転移性脳腫瘍の予後分類として RPA(Recursive partitioning analysis)分類 I-III がしばしば用いられる(6)。RPA I は KPS $\geq$ 70・年齢 65 歳未満・原病巣が制御され、他臓器転移がない群であり、KPS<70 の RPA III や RPA II (KPS $\geq$ 70 で、RPA I 以外)に比べて比較的予後が良好であることが知られている。本試験における RPA I は WBRT 群で 21.9%、SRS 群で 12.7%と、WBRT 群に比べて SRS 群では RPA I の割合が低かった。

[表 1 患者背景]

	A 群 (WBRT)	B 群 (SRS)
N	137	134
年齢(歳)	61 (34-79)	63 (28-78)
性別		
男	67 (48.9%)	68 (50.7%)
女	70 (51.1%)	66 (49.3%)
原発巣の組織型		
非小細胞肺癌	66 (48.2%)	63 (47.0%)
乳癌	27 (19.7%)	26 (19.4%)
大腸癌	18 (13.1%)	19 (14.2%)
その他	26 (19.0%)	26 (19.4%)
転移回数		
1	100 (73.0%)	99 (73.9%)
2-4	37 (27.0%)	35 (26.1%)
腫瘍摘出術前の PS (神経症状含む)		
0, 1	83 (60.6%)	73 (54.5%)
2, 3	54 (39.4%)	61 (45.5%)

	A 群 (WBRT)	B 群 (SRS)
術後の登録前 PS (神経症状含む)		
0, 1	114 (83.2%)	103 (76.9%)
2, 3, 4	23 (16.8%)	31 (23.1%)
遠隔転移部位		
転移性脳腫瘍のみ	63 (46.0%)	57 (42.5%)
肺 and/or 肝転移	53 (38.7%)	60 (44.8%)
有		
肺	43 (31.4%)	53 (39.6%)
肝	15 (10.9%)	17 (12.7%)
骨	15 (10.9%)	20 (14.9%)
遠隔リンパ節	18 (13.1%)	17 (12.7%)
その他	10 (7.3%)	6 (4.5%)
術後残存病変		
なし	84 (61.3%)	80 (59.7%)
あり	53 (38.7%)	54 (40.3%)
RPA		
I	30 (21.9%)	17 (12.7%)
II	53 (38.7%)	55 (41.0%)
III	54 (39.4%)	60 (44.8%)
不明	0 (0.0%)	2 (1.5%)

## 5. 治療経過

WBRT 群は 137 人中 134 人(97.8%)が WBRT を完了した。2 人は有害事象との関連が否定できる患者拒否により WBRT を中止した。1 人は 12.5Gy 照射したところで胸部 CT にて癌性リンパ管症が認められ、プロトコール治療無効と判断され、プロトコール治療を中止した。

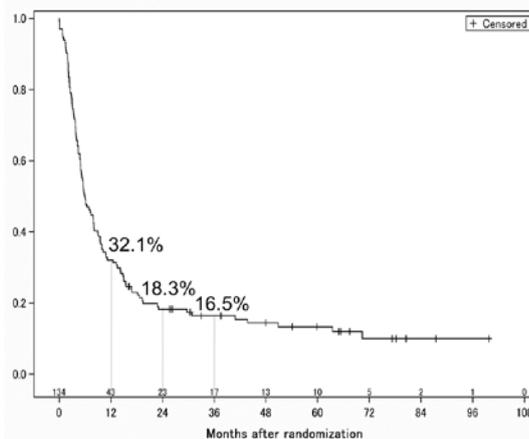
SRS 群は 134 人中 116 人((86.6%))がプロトコール治療中止し、18 人(13.4%)が最終フォローアップ時に無増悪生存または SRS を継続していた。プロトコール治療を中止した理由は、無効が 88 人(65.7%)、有害事象が 2 人(最終照射日から 11 日目から腸炎を発症:1 人、最終照射日から 545 日目に放射線壊死に対して手術を実施:1 人)、有害事象との関連が否定できない患者拒否が 1 人、有害事象との関連が否定できる患者拒否が 2 人で、その他の理由が 3 人だった。プロトコール治療期間中(最終照射日から 31 日以降の)の死亡は 20 人(14.9%)であった。

無効中止の理由は「定位照射病変数と再発した病変数」が合計 9 個以上または播種を認めた患者が 33.0% (29/88)、定位照射病変が増悪、または照射病変消失後、再度同部位に再発した患者が 26.1% (23/88)、「再発した病変」の最大径が 3 cm 以上だった患者が 22.7% (20/88)、全身状態などの悪化により治療継続不可能と判断された患者が 9.1% (8/88)、脳幹などへの進展・再発が 9.1% (8/88)であった。

SRS 群のうち SRS が施行されなかった患者は 47 人(35.1%)であった。SRS の回数は、1 回が 67 人(50.0%)、2 回が 16 人(11.9%)、3 回が 3 人(2.2%)、4 回が 1 人(0.7%)であった。

SRS 群では、50 人(37.3%)が WBRT を施行した。

6 か月以内・7-12 か月以内・13 か月以降に WBRT を施行した患者はそれぞれ 28 人((20.9%)、12 人(9.0%)、10 人(7.5%)であった。8 人(6.0%)は術後に 1 度も照射を行わずに少なくとも 12 か月以上再発なく生存していた。図 1 に SRS 群のプロトコール治療中止・終了までの期間(Time to protocol treatment failure)を示す。プロトコール継続期間中央値は 6.0 か月であった。1 年後・2 年後・3 年後の SRS 群の無再発生存または SRS を継続している割合はそれぞれ、32.1%、18.3%、16.5%であった。



【図 1 Time to protocol treatment failure】

## 6. プロトコール遵守

本試験におけるプロトコール逸脱は次のとおりである。

術後 21 日以内にプロトコール治療を開始できなかった患者 6 人/6 件(うち、やむを得ない逸脱 5 件)、治療前検査に関する逸脱 41 人/43 件(うち、やむを得ない逸脱 2 件)、定位放射線治療開始日に関する逸脱 8 例/8 件(うち、やむを得ない逸脱 5 件、臨床的に妥当な逸脱 1 件)、中止に関する逸脱 1 人/1 件、放射線治療施行施設に関する逸脱 1 人/1 件、WBRT 中の検査、評価に関する逸脱 42 人/46 件、SRS 開始前の検査、評価に関する逸脱 10 人/11 件(うち、やむを得ない逸脱 1 件)、プロトコール治療開始から 30 日/31 日~90 日の検査、評価に関する逸脱 24 人/25 件(やむを得ない逸脱 3 件)、登録後 6 か月/12 か月の検査、評価に関する逸脱 124 人/161 件(うち、やむを得ない逸脱 24 件)に認めた。

6 か月/12 か月の MMSE・PS 非悪化割合は secondary endpoints として本試験における重要な評価項目である。MMSE の 6 か月/12 か月における欠測・死亡は WBRT 群で 20.4%・17.5%/12.4%・39.4%、SRS 群で 23.9%・18.7%/10.4%・45.5%であった。MMSE の全体に対する施行割合は、WBRT 群・SRS 群の 6 か月で 62.0%・57.5%、12 か月で 48.2%・44.0%であったが、生存している患者に対する施行割合はいずれも 70%以上で十分に評価可能であった。MMSE が未施行の主な理由は、評価忘れと転院により評価できなかったことである。MMSE について 6 か月/12 か月における「転院・増悪等による未施行割合」および「評価忘れ等の欠損」は WBRT 群で 8.8%・11.7%/6.6%・5.8%、SRS 群で 9.0%・14.9%/1.5%・9.0%であった。

PS 評価については未施行が 10%未満で、全体に対する施行割合は、WBRT 群・SRS 群の 6 か月で 75.9%・74.6%、12 か月で 52.6%・52.2%であったが、生存している患者に対する施行割合はいずれも 85%以上であった。PS について 6 か月/12 か月における「転院・増悪等による未施行割合」および「評価忘れ等の欠損」は WBRT 群で 5.8%・0.7%/5.1%・2.9%、SRS 群で 3.7%・3.0%/1.5%・0.7%であった。

治療前・治療中検査で未施行(逸脱)の内容として好中球を測定していない患者が多かったが、本試験は化学療法がプロトコールに含まれておらず、臨床的に問題のない逸脱と考えられた。また WBRT による下垂体機能不全の評価のために、6 か月/12 か月に ACTH/ADH 検査を行うこととなっていたが、ACTH の 6 か月/12 か月の ACTH/ADH 検査の未施行は WBRT 群で 25.7%/34.9%、SRS 群で 35.9%/19.2%と多かった。WBRT 群で 6 か月目に Grade 2-4 の有害事象が 1 人(0.9%)のみに認められたのみで、下垂体機能不全は問題にならなかった。ADH の検査試薬が製造中止となり、国内での外注検査が不可能になったことから 2012 年 6 月にメモランダムを発行し、ADH 検査を評価項目から除外することとした。ADH についても同様に欠測が多かったが、ADH 評価期間中に Grade 2-4 の有害事象は認められなかった。

治療はほぼプロトコール通りに行われており、検査に関する逸脱がやや多かったものの、安全性や有効性は十分に評価できると考えられた。

## 7. 安全性

JCOG 効果・安全性評価委員会により WBRT 群で 1 人が治療関連死と判定された。この患者は本試験開始時にすでに癌性腹膜炎を合併した卵巣癌の 79 歳女性で、原病の増悪はないものの WBRT 施行後に食欲不振が続き、WBRT 施行してから 1 年後に衰弱死したと報告された。

治療開始から 30 日までの Grade 3-4 の血液毒性は両群とも 5%未満で、Grade 3-4 の非血液毒性は WBRT 群で 9.6%、SRS 群で 7.6%であった。

表 2 に主な Grade 2-4 の有害事象を示す。プロトコール治療開始から 30 日目・31-90 日までは、Grade 2-4 の放射線皮膚炎・食欲不振・悪心が WBRT 群で多く、91 日以降では記憶障害・認知障害が SRS 群に比べて WBRT 群で有意に多かった。

プロトコール治療開始から 91 日以降に Grade 2-3 の放射線壊死(中枢神経壊死)が WBRT 群で 1.6%(2/122)に認められた。SRS 群では、Grade 2 の放射線壊死(中枢神経壊死)が 2.6%(3/118)に認められ、1 人は最終照射日より 545 日目に脳内再発を疑い、手術を行ったところ放射線壊死であることが判明した。

いずれの有害事象の発生割合も想定範囲内で、治療関連死の WBRT 群の 1 人をのぞき、試験を安全に遂行することができた。

[表 2 おもな Grade 2-4 の有害事象] (CTCAE v3.0)

プロトコール治療開始からの時期	1-30 日 <sup>※1</sup>		31-90 日 <sup>※1</sup>		91 日以降 <sup>※2</sup>	
	A 群 (WBRT)	B 群 (SRS)	A 群 (WBRT)	B 群 (SRS)	A 群 (WBRT)	B 群 (SRS)
放射線皮膚炎	3.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.8%	0.0%
食欲不振	10.4%	4.6%	13.6%	8.6%	22.1%	17.9%
悪心	5.9%	1.5%	6.1%	2.3%	9.0%	10.3%
記憶障害	5.9%	5.3%	4.5%	3.1%	16.4%	6.8%
認知障害	7.4%	5.3%	5.3%	3.9%	16.4%	7.7%
神経障害:運動性	9.6%	13.0%	6.8%	8.6%	13.1%	14.5%
言語障害	8.9%	6.9%	5.3%	4.7%	11.5%	8.5%
中枢神経壊死	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.6%	2.6%
Grade 2-4 総計	31.1%	22.1%	27.4%	22.1%	38.5%	44.1%
(Grade 3-4)	9.6%	7.6%	10.4%	7.6%	27.0%	23.7%
(Grade 4)	0.7%	0.0%	1.5%	3.1%	2.5%	0.0%

※1: プロトコール治療非施行例を除く(A 群: N=135、B 群: N=131)

※2: 評価実施例のみ(A 群: N=122、B 群: N=118)

## 8. 有効性

本試験の主たる臨床的仮説は、「試験治療(SRS)が標準治療(WBRT)に対して primary endpoint である全生存期間で劣らない」であり、これが統計的に検証された場合に試験治療群をより有用な治療法と判断することとした。過去の報告をもとに、WBRT 群の生存期間中央値を 9 か月と仮定し、片側  $\alpha=0.05$ 、検出力 80%、SRS 群の WBRT 群に対するハザード比(Hazard ratio; HR)  $\leq 1.385$  を非劣性マージンとする非劣性試験を行った。ハザード比 1.385 は SRS 群の生存期間中央値(median overall survival time; mOS)が、2.50 か月短くなることに対応する。

結果は、図 1 に示すように WBRT 群の mOS が 15.6 か月(95%CI: 12.3-19.8 か月)、SRS 群の mOS が 15.6 か月(95%CI: 11.4-20.8 か月)で、非劣性仮説に対する片側 p 値 = 0.0266 (HR: 1.05, 90%CI 0.83-1.33)であり、SRS 群の WBRT 群に対する非劣性が検証された。また WBRT 群の 1 年・2 年・3 年 OS は 61.1%・27.1%・16.7%で、SRS 群の 1 年・2 年・3 年 OS は 56.7%・27.2%・17.7%であった。

RPA Iにおける WBRT 群・SRS 群の mOS は 24.3 か月・26.2 か月(HR: 1.38, 95%CI 0.68-2.79)であった。RPA II における WBRT 群・SRS 群の mOS は 11.1 か月・12.5 か月(HR: 0.87, 95%CI 0.58-1.32)であった。RPA III における WBRT 群・SRS 群の mOS は 13.4 か月・12.8 か月(HR: 0.93, 95%CI 0.60-1.42)と、いずれの RPA 分類においても両群の OS には差が認められなかった。

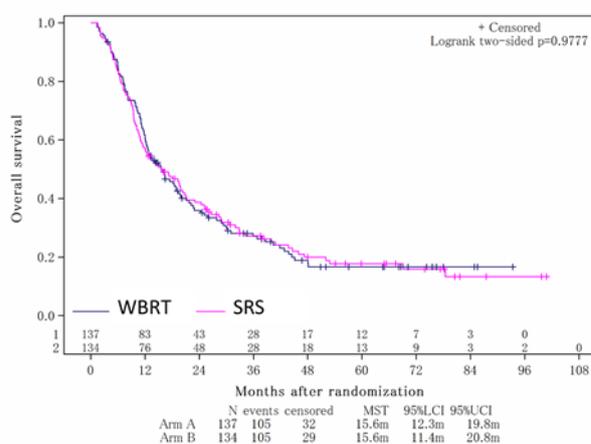
原発巣の組織型別に見ると、非小細胞肺癌における WBRT 群・SRS 群の mOS は 18.2 か月・17.2 か月(HR: 1.25, 95%CI 0.83-1.87)であった。乳癌における WBRT 群・SRS 群の mOS は 18.5 か月・30.8 か月(HR: 0.43, 95%CI 0.22-0.84)であった。大腸癌における WBRT 群・SRS 群の mOS は 11.9 か月・10.2 か月(HR: 1.23, 95%CI 0.60-2.50)であった。乳癌においてのみ SRS 群で OS が良好だったが、その理由の探索は今後の検討課題である。

本試験は登録期間が 8 年と長期におよび、この間、分子標的薬などのがんに対する薬物療法が急速に進歩した。登録期間前半(2006.1-2010.12)における WBRT 群(n=83)・SRS 群(n=82)の mOS は 15.1 か月・13.8 か月(HR: 1.03, 95%CI 0.74 -1.45)であり、登録期間後半(2011.1-2014.5)における WBRT 群(n=54)・SRS 群(n=52)の mOS は 16.3・17.3 か月 (HR: 0.92, 95%CI 0.58 -1.45)と、登録期間の後半の方が OS が長い傾向が見られたものの、登録期間の前半と後半で治療群間で生存期間に大きな差は認められなかった。

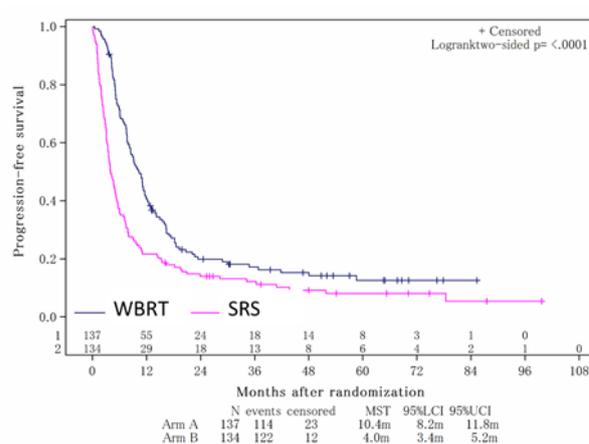
術前の PS・術後登録前の PS・単発・多発・肺 and/or 肝転移の有無・転移性脳腫瘍以外の遠隔転移部位・登録時の全身療法の予定の有無・残存病変の有無に基づいた解析も行ったが、両群で OS に差は認められなかった。

脳内無増悪生存期間については、WBRT 群・SRS 群の脳内無増悪生存期間中央値(Median intracranial progression-free survival; mIC-PFS)は、10.4・4.0 か月 (HR: 1.91, 95%CI 1.46-2.51)と当初の予想通り WBRT 群

で長かった(図 3)。



【図 2 全生存期間】



【図3 脳内無増悪生存期間】

表 3 に両群の死因を示す。WBRT 群の 61.9%、SRS 群の 59.0%が原発巣のがんに関連する死亡で、頭蓋内病変(脳実質内病変+髄膜癌腫症)が原因による死亡はそれぞれ 21.9%・21.0%とほぼこれまでの報告とおりである。WBRT 群に比べて SRS 群では、脳実質内病変(脳内病変の制御不良)で死亡する割合が高い傾向が見られ、また髄膜癌腫症による死亡が少ない傾向にあった。その理由として、SRS 群では後治療として WBRT を追加している患者も多く、それにより髄膜癌腫症の発症を遅らせている可能性があるが、両群で死因が異なるのか、その要因については今後検討課題である。

表 4 に PS の非悪化割合を示す。全登録例を分母とし、登録後 6 か月・12 か月の ECOG PS が術前の ECOG PS と同じもしくは改善した患者数を分子とする割合を、PS 非悪化割合と定義した。WBRT 群・SRS 群について 6 か月で 64.2%・64.9%、12 か月で 46.0%・46.3%の患者で PS の悪化は認められず、両群で PS 非悪化割合に差は認められなかった。12 か月の OS は全体で 58.9%なので、生存している患者の約 78%で PS が保たれていたことになる。治療開始時の PS が 0/1 で、WBRT 群のうち 12 か月まで無増悪生存の患者、B 群のうち 12 か月までプロトコール治療を中止していない患者の PS 非悪化割合はそれぞれ 91.7%(33/36)・91.3%(21/23)であったが、両群に有意な差は認められなかった(p=1.00)。

表 5 に MMSE 非悪化割合を示す。全登録例を分母とし、登録後 6 か月・12 か月の MMSE 判定結果(正常 30-24、軽度認知機能低下 23-20、中等度認知機能低下 19-10、高度認知機能低下 9-0)が登録前の MMSE 判定結果より同じもしくは改善した患者数を分子とする割合を、MMSE 非悪化割合と定義した。WBRT 群・SRS 群の MMSE 非悪化割合は 6 か月で 56.2%・53.7%、12 か月で 45.3%・42.5%で両群に差は認められなかった(表 5)。PS 同様に、生存患者の約 75%で MMSE が保たれていた。MMSE は簡易な試験のため、軽度の認知機能の低下を検出困難であるという報告が多く(7)、MMSE の変化の感度を高めるために、MMSE の 3 点以上の低下を認知機能の低下と評価する方法が用いられる(8)。治療開始時に MMSE が正常な患者のうち、MMSE の悪化が 2 点以内の場合を MMSE 非悪化と定義し、MMSE 非悪化割合を検討したが、WBRT 群・SRS 群の 6 か月で 50.9%・56.3%、12 か月で 41.8%・49.1%で両群に差は認められなかった(表 5②)。認知機能や PS の低下は、頭蓋内の腫瘍再発により影響されることが多い。再発の無い WBRT 群・プロトコール治療継続中 SRS 群(WBRT なし)について、治療開始時に MMSE が正常で、2 点以下の MMSE 非悪化割合は、6 か月で 59.8%・76.7%(p=0.047)、12 か月で 73.9%・87.8%(p=0.11)で、頭蓋内病変がコントロールされている場合には、WBRT を施行していない SRS 群で MMSE が保たれている傾向にあった。

[表 3 死因]

	A 群(WBRT) (n=105)	B 群(SRS) (n=105)
原病死	65 (61.9%)	62 (59.0%)
他病死	7 (6.7%)	4 (3.8%)
神経死	23 (21.9%)	22 (21.0%)
脳実質内病変	10 (9.5%)	16 (15.2%)
髄膜癌腫症	13 (12.4%)	6 (5.7%)
不明	10 (9.5%)	17 (16.2%)

[表 4 PS 非悪化割合]

	A 群(WBRT) (n=137)	B 群(SRS) (n=134)
6 か月	88/137 (64.2%)	87/134 (64.9%)
12 か月	63/137 (46.0%)	62/134 (46.3%)

[表 5 MMSE 非悪化割合]

	A 群(WBRT) (n=137)	B 群(SRS) (n=134)
① MMSE 非悪化割合(カテゴリーの改善または低下)		
6 か月	77/137 (56.2%)	72/134 (53.7%)
12 か月	62/137 (45.3%)	57/134 (42.5%)
② 治療開始時正常患者の MMSE 非悪化割合(2 点以下の低下)		
6 か月	56/110 (50.9%)	63/112 (56.3%)
12 か月	46/110 (41.8%)	55/112 (49.1%)

本試験の結果、転移性脳腫瘍に対する手術後 SRS の WBRT に対する OS の非劣性が示された。また安全性については、SRS に比べて WBRT で有害事象の発生割合が高いことが示された。

## 9. 考察

### <有効性と本試験の意義>

本試験では、転移性脳腫瘍に対する手術後の SRS の WBRT に対する非劣性が示された。

多発性の転移性脳腫瘍に対して、WBRT とステロイド内服による対症療法が比較され、WBRT による有意な生存期間の延長が示されて以来(9)、転移性脳腫瘍に対する標準治療は WBRT であった。

手術適応のある単発の転移性脳腫瘍患者に対する WBRT vs. 摘出術+WBRT (10, 11)のランダム化試験の結果、摘出術+WBRT の生存期間における優越性が示された。また、摘出術+WBRT vs. 摘出術単独試験の結果、両群で生存期間は変わらないものの局所再発を減らすことから(12)、手術後の標準治療も WBRT であることが確立した。

手術の適応とならない 3 cm 以下の転移性脳腫瘍に対しては、SRS は高い局所制御率を示す(13)。RTOG9508 試験における WBRT+SRS vs. WBRT の比較の結果、単発の転移性脳腫瘍では WBRT+SRS により生存期間が有意に延長することが報告された(14)。2-3 個の多発の転移性脳腫瘍では両群で生存期間がかわらないものの、1-3 個の転移性脳腫瘍に対する WBRT+SRS は局所制御率が高く、治療開始 6 か月後の KPS が維持・改善できる割合が高いため(14)、SRS に WBRT を追加することの有用性が確立した。JROSG99-1 試験では、1-4 個の転移性脳腫瘍に対する WBRT+SRS vs. SRS が比較され、両群で生存期間は変わらないものの、WBRT+SRS 群では高い局所制御率が保たれることが報告された。EORTC 22952-26001 試験では、1-3 個の転移性脳腫瘍で手術または SRS を行った患者を対象に、WBRT vs. observation(経過観察)が比較された。両群で生存期間はかわらないものの、当初の仮説である WBRT の追加が機能的自立期間を延長することを示すことはできなかった。

転移性脳腫瘍患者の死因の 60%以上は原発のがんの増悪が原因であり、頭蓋内病変による神経死は 20-30% である(15)。頭蓋内病変を MRI 等により定期的に観察する限り、WBRT+SRS または WBRT が、SRS 単独治療群と比べて生存期間を延長することはできず、両群の生存期間には差が見られない。

しかしながら、経過観察および SRS 治療では頭蓋内の再発率が高いため、SRS が WBRT に比べて十分な治療であるかどうかはいずれの試験の結果をもとにしても明確に答えることができなかった。

今回我々の行った試験は生存期間を primary endpoint とした非劣性試験であることが大きな特徴である。脳内無増悪生存期間は SRS 群に比べて WBRT 群の方が有意に延長するものの、後述するように 6 か月後・12 か月後の認知機能(MMSE)および PS の非悪化割合も両群で差が見られず、転移性脳腫瘍に対する標準治療が SRS であることを確立することができたことは極めて意義が高いと考える。

### <PS・MMSE の変化>

脳内無増悪生存期間は WBRT 群の 10.4 か月に対して、SRS 群は 4.0 か月と短かった。転移性脳腫瘍患者においては、頭蓋内病変がコントロールできないことが、PS や認知機能障害の低下の原因となることが報告されている(16, 17)。CTCAE に基づく記憶障害や認知障害は患者を診察したうえで評価を行うものである。これらの有害事象の Grade 評価は、患者の訴えやどちらの治療を受けているかという医師の主観によっても異なる可能性がある。そこで、本試験では 6 か月・12 か月での両群の PS 非悪化割合・MMSE 非悪化割合をより客観的に評価した。試験前の予想では、WBRT 群に比べて SRS 群の方が PS/MMSE 非悪化割合が高いことを予想していたが、結果は両群で差は認められず、少なくとも SRS 群のデメリットはないと結論するにいたった。

他の詳細な認知機能テストに比べて、MMSE は認知機能の変化を検出するには感度が悪いとされている(7)。1 年程度までは WBRT+SRS 群と、SRS 群でも差が無いものの、2 年以降の長期観察では WBRT+SRS 群で MMSE 低下の割合が高いことが報告されている(17)。NCCTG N0574 試験では、1-3 個の 3 cm 未満の転移性脳腫瘍患者を対象に WBRT+SRS と SRS が比較され、3 か月での認知機能の悪化が、WBRT+SRS 群に比べて SRS 群で 25%以上低下することが示された(18)。この試験では認知機能の評価は、MMSE は用いられず、HVLТ (Hopkins Verbal Learning Test)・TMT-A/B (Trail Making Test)・COWA (Controlled Oral Word Association)・GP-D (Grooved Pegboard Dominant) が用いられ、これらの評価項目のどれか一つでも 1SD の低下があれば、認知機能の悪化があると定義された。SRS 群に比べ、WBRT+SRS 群で記憶や言語の流暢性など、認知機能が低下する割合が高く、少数例の検討ではあるが長期の認知機能や QOL を比較しても、SRS+WBRT 群で低下の割合が高い傾向が報告された。FACT General・FACT-BR などの HRQOL スコアが WBRT+SRS 群で有意に低下していることも示された。治療開始 12 か月で、認知機能テストや HRQOL スコアの一部でも WBRT+SRS 群で有意に低下したことが報告されている。

### <安全性>

試験中に、問題となるような有害事象は認められなかった。SRS 群では最大で 10%の放射線壊死が起きることが危惧されたが、最も心配された Grade 2-4 の放射線壊死の発生割合は WBRT 群・SRS 群でそれぞれ 1.6%・2.6% と低かった。治療開始から 90 日までの Grade 2-4 の放射線皮膚炎・食欲不振・悪心と、91 日以降の記憶障害・認知障害については、WBRT 群よりも SRS 群で有意に低かった。また、WBRT 群で食欲不振による衰弱死が治療関連死と判定された。治療期間は WBRT の 3 週間に対して、SRS は 1 日と短いため、食欲不振・悪心等の有害事象が少ないことは SRS 治療の大きなメリットと考えられた。また 32.1%の患者は、1 年後まで WBRT を施行せず、SRS と経過観察のみで経過観察できていることは WBRT による晩期有害事象を避けられることになり、本試験治療の有用性を示す結果となった。試験全体の 1 年・2 年・3 年 OS は 58.9%・27.2%・17.1%で、転移性脳腫瘍といえども長期生存することが可能となり、長期の認知機能障害等の晩期毒性には留意し、長期生存者で WBRT と SRS で認知機能に差が生じるのかどうかさらに検討が必要である。

### <経済性・利便性>

WBRT の治療費は約 30 万円で、1 回の SRS 治療費は約 65 万円であった。SRS 群は数回の追加治療が必要であると考え、総医療費も高額になると考えられていたが、SRS 群の 50%は照射回数が 1 回のみであった。35.1%は SRS を施行せず、2 回 SRS を行った患者が 11.9%、3-4 回 SRS を行った患者が 3.0%であった。単純にそれぞれのプロトコル治療に要した費用は、WBRT 群で 30 万円×137 人=4,110 万円で、SRS 群は 65 万円×(1 回×67 人+2 回×16 人+3 回×3 人+4 回×1 人)=7,280 万円であった。SRS 群のプロトコル治療を施行した 1 人当たりの平均は 54.3 万円である。SRS 群の 37.3%で WBRT を受けているものの、WBRT 群でも 29%で追加照射が

施行されており、そのほとんどが SRS と考えられる。WBRT 群における WBRT→追加照射(SRS)と SRS 群における SRS→WBRT の一人当たりの治療費は、それぞれ 49.0 万円・65.4 万円と両群の医療費の差はさらに縮まり、医療経済的にもあまり大きな問題ではないと考えられた。治療期間は WBRT の 3 週間に対して、SRS が 1 日で施行できることは患者にとっても大きなメリットであると考えられる。

## 10. 結論と今後の方針

試験開始前の仮説に基づき、4 個以下の転移性脳腫瘍に対する手術後の標準治療が、SRS と MRI による定期的な経過観察であることが証明された。本試験の対象は手術患者を対象として行ったが、手術後の状態は 3cm 未満の 4 個以下の腫瘍が残存している患者も含まれている。これらの術後残存病変のある患者に対しても WBRT と SRS は生存期間に差が無かったこと、また NCCTG N0574 試験でも、1-3 個の 3 cm 未満の転移性脳腫瘍患者に対する WBRT+SRS と SRS の比較の結果、両群の mOS に差が無く、SRS 群で認知機能低下の割合も低かった(18)ことを考慮すると、本試験の結果やこれまでに行われた他の臨床試験の結果とあわせて、SRS の適応のある 3cm 以下の 1-4 個の転移性脳腫瘍の標準治療として、まずは SRS と定期的な MRI による経過観察を最初に考慮すべきと結論した。

脳腫瘍全国集計調査報告によると、転移性脳腫瘍患者の初発診断時の転移性脳腫瘍の個数は、単発が 51.1%、2-4 個が 31.6%、5-9 個が 8.7%、10 個以上が 5.6%、髄膜癌腫症が 3.0%と報告されている(19)。1-4 個の転移性脳腫瘍患者は全体の 8 割と考えられ、これらの患者の多くに対して手術+SRS または SRS が適用されると考えられる。但し、転移個数が 1-4 個であっても、全身状態が悪いため 3cm 以上の腫瘍が手術適応とならない場合や髄膜癌腫症を合併している場合は、今後も全脳照射が用いられると考えられる。

## 11. その他の考察と今後の検討

本試験では、SRS の非劣性が示されたものの、SRS 群の患者では、摘出腔の再発も多く、全体の 6%のみが、手術摘出部位の再発がなく生存している。摘出部位の再発について、部位・摘出法などについて精査し、摘出部位の再発を減らすことができるか検討が必要である。

また SRS 群は 37%で、WBRT の追加が必要であった。摘出部位が 3 cm 以上と大きい場合は WBRT で後治療を行った患者も少なくない。WBRT を追加する割合を減らすことができれば、長期的な認知機能障害を抑えることも期待できるため、WBRT が必要になった患者について検討し、摘出腔への術後照射の必要性についてグループ内でも議論していく。

術前の PS・術後登録前の PS・単発・多発・肺 and/or 肝転移の有無・転移性脳腫瘍以外の遠隔転移部位・登録時の全身療法の予定の有無・残存病変の有無などについてサブグループ解析を行ったが、生存期間に両群で差は認められなかった。ただし、乳癌については、SRS 群で生存期間の延長が認められた。これまでに行われた SRS±WBRT と WBRT 群の比較試験のメタアナリシスでは、50 歳以下の患者では SRS 単独群の方が WBRT 群に比べて有意に生存期間が良好であることが報告されている(20)。その理由は特定できていないが、他の臨床試験では原発巣によって WBRT と SRS の治療効果に差があることも報告されておらず(原発巣と治療の交互作用は報告されていない)、乳癌患者の両群の背景因子等を精査して SRS 群の優位性について今後検討予定である。

## 12. JCOG0504 に参加していただいた患者さんご家族の皆様へ

転移性脳腫瘍に対しては、手術や放射線治療が行われてきました。ガンマナイフ・サイバーナイフなどの定位放射線照射は照射部位への効果があることは確立していますが、照射部位以外の頭蓋内転移が早期に見つかり、再発と診断されることが少なくありません。転移性脳腫瘍が見つかった時には、すでに、他の小さな転移性脳腫瘍が生じている可能性があり、複数の転移性脳腫瘍に対しては、全脳照射が標準治療でした。

これまでに海外で行われた臨床試験の結果、全脳照射と定位放射線照射では、生存期間などの治療成績があまり変わらないことが報告されてきましたが、本当に定位放射線照射で十分なのかどうかはわからないままでした。JCOG0504 試験によって、1-4 個の転移性脳腫瘍に対して 3 cm 以上の大きな病変の手術を行った後の残

りの残存病変に対して、定位放射線照射を行っても、全脳照射で治療しても生存期間がかわらないという結論を得ることができました。

これまでの国内外での臨床試験の結果も合わせると、今後は国内外で、1-4 個の転移性脳腫瘍に対する標準治療として定位放射線照射と定期的な MRI による観察が用いられることとなります。

試験前の予想では、定位放射線照射群の方が、医師の診察による客観的な認知機能や全身状態が悪くならない割合が高いことを予想していましたが、治療開始 1 年までの全身状態や MMSE という簡便な認知機能テストの結果は、全脳照射でも定位放射線照射でも差がありませんでした。しかしながら、治療開始から 30 日目・31-90 日までは、患者さんの訴える中等度の放射線皮膚炎・食欲不振・悪心などの副作用が全脳照射群で多く、また 91 日以降では記憶障害・認知障害が全脳照射群で多いという結果でしたので、今回提案した治療法がまず最初に考慮すべき治療法であるとの結論となりました。ただし、患者さんの状態が悪い場合や定位放射線照射が身近で行えない場合など、総合的に判断して、今後も初めから全脳照射が選択される可能性のあることは、ご理解いただく必要があります。

JCOG0504 試験は、構想から結論を得るまでに約 10 年かかりましたが、試験に協力してくださった多くの患者さん・ご家族の皆様にご心から感謝いたします。今回の研究についてもさらに詳しく解析し、今後も少しでも多くの転移性脳腫瘍の患者さんが元気でいられるよう、JCOG 脳腫瘍グループとして努力してまいります。

### 13. 謝辞

JCOG データセンターのスタッフ、JCOG の他のグループの研究者諸氏、各施設の CRC をはじめとする多くの人たちのおかげで、JCOG0504 試験を実施できたことを深謝いたします。

### 14. 文献

1. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865-72.
2. Narita Y, Shibui S. Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases. *Int J Clin Oncol.* 2009;14(4):275-80.
3. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology.* 1989;39(6):789-96.
4. Ueki K, Matsutani M, Nakamura O, Tanaka Y. Comparison of whole brain radiation therapy and locally limited radiation therapy in the treatment of solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1996;36(6):364-9.
5. Takahashi M, Narabayashi I, Kuroiwa T, Uesugi Y, Tatsumi T, Inomata T. Stereotactic radiosurgery (SRS) for multiple metastatic brain tumors: effects of the number of target tumors on exposure dose in normal brain tissues. *Int J Clin Oncol.* 2003;8(5):289-96.
6. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745-51.
7. Olson R, Tyldesley S, Carolan H, Parkinson M, Chhanabhai T, McKenzie M. Prospective comparison of the prognostic utility of the Mini Mental State Examination and the Montreal Cognitive Assessment in patients with brain metastases. *Support Care Cancer.* 2011;19(11):1849-55.
8. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, Iturria NL, Brown CA, O'Neill BP, et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein minimal state examination. *J Clin Oncol.* 2003;21(13):2519-24.

9. Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1971;111(2):334-6.
10. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494-500.
11. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993;33(6):583-90.
12. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *Jama.* 1998;280(17):1485-9.
13. Serizawa T, Yamamoto M, Sato Y, Higuchi Y, Nagano O, Kawabe T, et al. Gamma Knife surgery as sole treatment for multiple brain metastases: 2-center retrospective review of 1508 cases meeting the inclusion criteria of the JLGK0901 multi-institutional prospective study. *J Neurosurg.* 2010;113 Suppl:48-52.
14. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9422):1665-72.
15. Arita H, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Shibui S. Risk factors for early death after surgery in patients with brain metastases: reevaluation of the indications for and role of surgery. *Journal of neuro-oncology.* 2014;116(1):145-52.
16. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *The Lancet.* 2004;363(9422):1665-72.
17. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(5):1388-95.
18. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(4):401-9.
19. Japan Tcobtro. Report of brain tumor registry of Japan (2001-2004). *Neurologia medico-chirurgica.* 2014;54(Supplement1).
20. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(4):710-7.